

Translation

Rec'd PCT/PTO

07 FEB 2005

PCT/EP2003/008812

PATENT COOPERATION TREATY



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference T 23713WO/AW/hs		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP2003/008812	International filing date (day/month/year) 08 August 2003 (08.08.2003)	Priority date (day/month/year) 08 August 2002 (08.08.2002)	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/47			
Applicant URSAPHARM ARZNEIMITTEL GMBH & CO. KG			

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of <u>2</u> sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 10 January 2004 (10.01.2004)	Date of completion of this report 06 July 2004 (06.07.2004)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP2003/008812

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
pages _____ 1-16 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____ 1-8 _____, filed with the letter of _____ 12 June 2004 (12.06.2004)
- ☒ the drawings:
pages _____ 1/4-4/4 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 03/08812

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-8	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-8	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-8	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Reference is made to the following documents:

- D1: US-A-4 510 145 (SCHACHAR RONALD A)
9 April 1985 (1985-04-09)
- D2: GB-A-1 431 409 (DETEUDES ET DEXPLOITATION DE M)
7 April 1976 (1976-04-07)
- D3: DE 19 09 917 A (FISCHER OHG ARZNEIMITTELWERK)
10 September 1970 (1970-09-10)
- D4: FR-A-2 338 044 (SOBIO LAB)
12 August 1977 (1977-08-12)
- D5: US-A-4 018 927 (VOORHEES JOHN J)
19 April 1977 (1977-04-19)
- D6: US-A-5 576 329 (HENNESSEY RICHARD K)
19 November 1996 (1996-11-19)
- D7: WO 92/03141 A (PHARMEDIC CO)
5 March 1992 (1992-03-05)
- D8: VERIN, PH.: "The possibilities of modern therapy
for chronic ischaemic conditions of the retina"
THERAPEUTIQUE, vol. 51, nos 7-8, 1975, pages 397-
400, XP009020944
- D9: VOLKER, R.: "Moxaverine in the treatment of
coronary heart disease and coronary artery
obstruction" THERAPIEWOCHE, vol. 41, no. 36, 1991,
pages 2292-2300, XP009031494

1. Novelty

None of the citations D1-D9 describes the topical use of papaverine-like vasodilators to treat diseases due to disturbances of ocular perfusion.

Claims 1-6 should therefore be considered novel within the meaning of PCT Article 33(2).

None of the citations D1-D9 describes pharmaceutical compositions that comprise moxaverine and the claimed viscosity regulators.

Claims 7-8 should therefore be considered novel within the meaning of PCT Article 33(2).

2. Inventive step

The problem addressed by the present application pertains to providing pharmaceutical compositions for treating diseases due to disturbances of ocular perfusion.

According to the applicant, the solution to this problem consists in the use of papaverine-like vasodilators as per claim 1.

Proceeding from the available prior art, topical application of papaverine-like vasodilators to the eye to treat the claimed indications would not be obvious to a person skilled in the art.

The possibility of preparing pharmaceutical compositions comprising a viscosity regulator in

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 03/08812

addition to moxaverine for topical application to the eye would likewise be non-obvious to a person skilled in the art.

Claims 1-8 should therefore be considered to involve an inventive step within the meaning of PCT Article 33(3).

Re Box I

The present report is based on the description as originally filed and amended claims 1-8, which were received on 12 June 2004 with the letter of 11 June 2004.

Re Box VI

WO 03/018016 A1 could become relevant in some Contracting States.

VERTRAG ÜBER INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 07 JUL 2004

WIPO PCT

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts T 23713WO/AW/hs	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/08812	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 08.08.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 08.08.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K31/47		
Anmelder URSAPHARM ARZNEIMITTEL GMBH & CO. KG et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.



2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 2 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Bescheids
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 10.01.2004	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 06.07.2004
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Albayrak, T Tel. +49 89 2399-7549 

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

Beschreibung, Seiten

1-16 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-8 eingegangen am 12.06.2004 mit Schreiben vom 11.06.2004

Zeichnungen, Blätter

1/4-4/4 in der ursprünglich eingereichten Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/08812

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

- | | |
|--------------------------------|--|
| 1. Feststellung | |
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche 1-8
Nein: Ansprüche - |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche 1-8
Nein: Ansprüche - |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche 1-8
Nein: Ansprüche - |

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

Zu Punkt I

Grundlage des Bescheides bildet die Beschreibung wie ursprünglich eingereicht und die geänderten Ansprüche 1-8, eingegangen am 12.06.2004 mit Brief vom 11.06.2004.

Zu Punkt V

Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

- D1: US-A-4 510 145 (SCHACHAR RONALD A) 9. April 1985 (1985-04-09)
- D2: GB-A-1 431 409 (DETEUDES ET DEXPLOITATION DE M) 7. April 1976 (1976-04-07)
- D3: DE 19 09 917 A (FISCHER OHG ARZNEIMITTELWERK) 10. September 1970 (1970-09-10)
- D4: FR-A-2 338 044 (SOBIO LAB) 12. August 1977 (1977-08-12)
- D5: US-A-4 018 927 (VOORHEES JOHN J) 19. April 1977 (1977-04-19)
- D6: US-A-5 576 329 (HENNESSEY RICHARD K) 19. November 1996 (1996-11-19)
- D7: WO 92/03141 A (PHARMEDIC CO) 5. März 1992 (1992-03-05)
- D8: VERIN, PH.: "The possibilities of modern therapy for chronic ischaemic conditions of the retina" THERAPEUTIQUE, Bd. 51, Nr. 7-8, 1975, Seiten 397-400, XP009020944
- D9: VOLKER, R.: "Moxaverine in the treatment of coronary heart disease and coronary artery obstruction" THERAPIEWOCHE, Bd. 41, Nr. 36, 1991, Seiten 2292-2300, XP009031494

1. Neuheit

Keines der Dokumente D1-D9 beschreibt die topische Verwendung von papaverinartigen Vasodilatoren zur Behandlung von Krankheiten, die auf Durchblutungsstörungen des Auges zurückzuführen sind.

Die Ansprüche 1-6 sind daher als neu im Sinne von Art. 33(2) PCT anzusehen.

Keines der Dokumente D1-D9 beschreibt pharmazeutische Zusammensetzungen, Moxaverin und die beanspruchten Viskositätsregler enthaltend.

Die Ansprüche 7-8 sind daher als neu im Sinne von Art. 33(2) PCT anzusehen.

2. Erfinderische Tätigkeit

Das Problem der vorliegenden Anmeldung betrifft die Bereitstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen zur Behandlung von Krankheiten, die auf Durchblutungsstörungen des Auges zurückzuführen sind.

Dem Anmelder zufolge besteht die Lösung des Problems in der Verwendung von papaverinartigen Vasodilatoren gemäss Anspruch 1.

Ausgehend vom vorliegenden Stand der Technik war es für den Fachmann nicht offensichtlich, dass papaverinartige Vasodilatoren topisch am Auge zur Behandlung der beanspruchten Indikationen aufzubringen ist.

Ebenso war es für den Fachmann nicht offensichtlich, dass pharmazeutische Zusammensetzungen zum Zweck der topischen Applikation am Auge hergestellt werden können, die neben Moxaverin einen Viskositätsregler enthalten.

Die Ansprüche 1-8 sind daher als erfinderisch im Sinne von Art. 33(3) PCT anzusehen.

Zu Punkt VI

Das Dokument **WO 03/018016 A1** könnte in einigen Vertragsstaaten relevant werden.

Patentansprüche

- 5 1. Verwendung von papaverinartigem Vasodilatator zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung ophthalmologischer Fehlfunktionen; die mit Durchblutungsstörungen des Auges verbunden sind oder auf Durchblutungsstörungen des Auges zurückzuführen sind, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung
- 10 topisch am Auge aufzubringen ist.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der papaverinartige Vasodilatator aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus Papaverin, Ethaverin, Moxaverin, Elziverin, deren
- 15 pharmakologisch verträglichen Salzen sowie Mischungen davon besteht.
3. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die ophthalmologischen Fehlfunktionen aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus Glaukom und mit Diabetes verbundenen ophthalmologischen Fehlfunktionen, wie Neovaskularisationsglaukom,
- 20 ~~Hämorrhagisches Glaukom~~, diabetischer Retinopathie, besteht.
4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die pharmazeutische Zusammensetzung in der Form von Augentropfen, Augensalben, Augenspray, Augentablette, Gel, Suspension, Emulsion, Pulver oder Granulat vorliegt.
- 25 5. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die pharmazeutische Zusammensetzung zusätzlich einen Viskositätsregler umfaßt, wobei der Viskositätsregler eine Viskositäts erhöhende Wirkung hat.
- 30

6. Verwendung nach Anspruch 5,
dadurch gekennzeichnet,
daß der Viskositätsregler aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus
5 Chondroitinsulfat, Polyacrylamid, Polyacrylsäure, Polyacrylharze,
Polyethylenglykol, Cellulosederivate, Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon,
Hyaluronsäure, Hyaluronate und Mischungen davon besteht.

7. Pharmazeutische Zusammensetzung, die papaverinartigen Vasodilatator
und pharmakologisch verträglichen Viskositätsregler umfaßt, wobei der
10 papaverinartige Vasodilatator aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus
~~Ethaverin~~ Moxaverin, ~~Elziverin~~ ³ deren pharmakologisch verträglichen
Salze sowie Mischungen davon besteht, wobei

15 ~~18. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 7~~
~~dadurch gekennzeichnet,~~
~~daß~~ der Viskositätsregler aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus
Chondroitinsulfat, Polyacrylamid, Polyacrylsäure, Polyacrylharze,
Polyethylenglykol, Cellulosederivate, Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon,
20 Hyaluronsäure, Hyaluronate und Mischungen davon besteht.

Anspruch
8. 8. Pharmazeutische Zusammensetzung nach ~~einem der Ansprüche 7 bis 9,~~
dadurch gekennzeichnet,
daß die pharmazeutische Zusammensetzung in der Form von
25 Augentropfen, Augensalben, Augenspray, Augentablette, Gel,
Suspension, Emulsion, Pulver oder Granulat vorliegt.